

19. [seal] SPANISH PATENT AND TRADEMARK OFFICE

SPAIN



11. Publication number: ES 2 050 069

21. Application number: 9201424

51. Int. Cl.<sup>5</sup> C07D 471/04, // A61K 31/505  
C07D 261/20, (C07D 471/04  
C07D 239/00, C07D 221/00)

12. PATENT APPLICATION

A1

22. Filing date: 7-10-92

43. Application publication date: 5-1-94

43. Application prospectus publication date: 5-1-94

71. Applicant(s): Vita-Invest, S.A.  
C. Fontsa, 12-14  
Sant Joan Despi, Barcelona, Spain

72. Inventor(s): Marquillas Olondriz, Francisco  
Bosch Rovira, Anna  
Dalmases Barjoan, Pere and  
Caldero Ges, José María

74. Agent: Ponti Grau, Ignacio

54. Title: **Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one.**

57. Summary: Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one.

The procedure consists of making a compound with the formula Z - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - L, where Z is the radical 2 - methyl - 4 - oxo - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 3 - ile and L a key group such as halogen or an alkyl or arylsulfonyl, react with the 4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine, to produce 3 - [2 - [4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, that, through a reaction with hydroxylamine hydrochloride, produces the corresponding oxime 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one, which is cycled, under basic conditions, to 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one. This produces the formula 1 compound 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one.. This compound has antipsychotic agent pharmaceutical applications.

[see original for formula]

## DESCRIPTION

The object of this invention is a procedure for obtaining formula 1 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxasole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one,

[see original for formula]

a compound with antipsychotic agent pharmaceutical applications.

### Background of the Invention

Chemical literature has described processes similar to the first step of this procedure.

Patent ES 500814 describes the reaction between formula 2 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - ones, where W is a key group, with 4 - benzoylpiperidines, as well as the corresponding oximes.

[see original for formula]

Patent ES 553419 describes the reaction of those formula 2 compounds, where W is a key group, with 3 - (4 - piperidyl) - 1, 2 - benzisoxasoles.

Fujita et al (Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 1977, 29, 75 - 98) obtain various 2 derivatives with W = piperidine, morpholine and 1 - piperaziniles through a reaction between 2 compounds with W = Cl, Br, OTs and the corresponding piperidine, morpholine and piperazines, respectively.

These authors also describe the reaction of formula 3 compounds, where R = H and W = Cl with the same kind of amines mentioned in the previous case to obtain 3 compounds with W = piperidine, morpholine and 1 - piperaziniles.

[see original for formula]

Patents EP 453042 and EP 368388 mention the alkylation of oximes of 4 - benzoylpiperidines, as well as their corresponding 3 - (4 - piperidyl) - 1,2 - benzisoxasoles, with structure 3 compounds,

where W is a key group and R is a substitution other than hydrogen.

Regarding the second step in the procedure that is the object of this invention, patent ES 500814 describes the reaction between structure 4 compounds and hydroxylamine hydrochloride to give the corresponding oximes, but

[see original for formula]

there is no description for its corresponding 6, 7, 8, 9 - tetrahydro derivatives.

Finally, patents EP 453042 and EP 368388 describe the phase of cycling oximes to benzisoxasoles on structure 5 compounds, but with R other than hydrogen.

[see original for formula]

### Description of the Invention

The procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxasole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1,2 - a] pyrimidine - 4 - one 1, object of this invention, consists of making a compound with the formula Z - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - L 6, where Z is the radical 2 - methyl - 4 - oxo - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 3 - ile and L a key group such as halogen or an alkyl or arylsulfonyl, react with the 4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine 7 to produce 3 - [2 - [4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one 8, that, through a reaction with hydroxylamine hydrochloride produces the corresponding oxime 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one 9 which is cycled, under basic conditions, to 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxasole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one 1.

The synthetic procedure can be illustrated as follows:

[see original for formulas]

The N-alkylation of 4-(2,4-difluorobenzoyl) piperidine **7** with the 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one **6** is done in an inert solvent such as methylene chloride, acetonitrile, N-methyl pyrrolidone or N,N-dimethylformamide in the presence of a base such as a hydroxide, a carbonate or an alkaline bicarbonate and at a temperature of between 50 and 100°C, preferably between 70 and 90°C. Also, potassium iodide is added to the reaction medium when L = Cl.

The oximation of the compound obtained, 3-[2-[4-(2,4-difluorobenzoyl)-piperidine ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one **8**, takes place through a reaction with hydroxylamine hydrochloride according to standard procedures (see, for example, "Advanced Organic Chemistry." J. March. 2<sup>nd</sup> Edition. Page 825). Ethanol is preferred for use as a solvent and an alkaline hydroxide such as potassium hydroxide, an amine such as pyridine or a mixture of both, as a catalyst for the reaction, bringing it to the boiling temperature of the mixture.

Finally, the cyclization of 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorophenyl)-1(hydroxymine)methyl]piperidine]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one **9** to the 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazole-3-yl)piperidine]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one **1** is done in an inert solvent and in the presence of an appropriate base such as, for example, water and a hydroxide, carbonate or alkaline bicarbonate or even tetrahydrofuran or dioxane and an alkaline alkoxide or hydride. Preferably, water and potassium hydroxide are used. The reaction takes place at temperatures of between 50 and 120°C, preferably at the boiling temperature of the reaction mixture.

As a non-limiting illustration of the procedure described herein, the following practical examples are offered:

#### Example 1

3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one.

A mixture of 18.8 g (0.2 mol) of 2-amino-pyridine, 38.4 g (0.3 mol) of acetylbutoyrolactone and 8 g of polyphosphoric acid is heated with agitation at 160°C for 10 hours. It is cooled to 80°C and 200 ml of water are added. It is agitated at that temperature until the reaction crude is completely dissolved. It is cooled to ambient temperature and neutralized with sodium hydroxide at 40%. The aqueous solution obtained is continuously extracted with 250 ml of methylene chloride. The methylene chloride is concentrated at half the volume and cooled to -10°C. A solid is precipitated that is separated by filtration. 14.2 g are obtained; Yield: 34.8%, pf = 165.8 - 167.6°C IR (pKBr): 3241 (t OH) / 3081 (t CH ar) / 2942, 2856 (t CH al) / 1669 (t C=O) / 1637 (t C=N) / 1472 / 1044 / 777. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz); 8.8 - 8.9 (sc, 1H, ar) / 7.8 - 7.9 (sc, 1H, ar) / 7.5 - 7.6 (sc, 1H, ar) / 7.2 - 7.3 (sc, 1H, ar) / 4.7 (t, 1H, OH) / 3.5 - 3.6 (d x t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) / 2.5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) / 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Example 2

3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one.

5 g (0.0245 mol) of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one are dissolved in a mixture of 25 ml of water and 35 ml of ethanol. 1.3 g of Pd/c are added at 5% (50% humidity) and the mixture is hydrogenated at ambient temperature and atmospheric pressure. After 5 hours of reaction (it absorbs approximately 1200 ml of H<sub>2</sub>), the catalyst is filtered with decalite. The solvent is eliminated in a vacuum. The residue is triturated by agitation in isopropyl ether. It is filtered and air dried. 3.5 g are obtained; Yield: 68.7%, pf = 132.3 - 134.8°C IR (pKBr): 3252 (t OH) / 2942, 2867 (t CH al) / 1648 (t C=O, t C=N) / 1525 / 1044. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz); 3.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.55 (sc, 1H, OH) / 3.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.6 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) / 1.7 - 1.9 (sc, 4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Example 3

3-(2-chloroethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one **6** (L = Cl).

2.3 (0.0193 mol) of thionyl chloride are added to a solution of 2 g (0.0096 mol) of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridine [1,2-a]pyrimidine-4-one in 10 ml of methylene chloride, and the mixture is agitated at ambient temperature for 24 hours. It is concentrated by vacuum distillation and the residue is broken down into sodium carbonate at 10% in water and methylene chloride. The organic phase is dried with magnesium sulfate, filtered and brought to dryness. The solid residue is triturated in heptane, filtered and air dried. 1.4 g of the product are obtained; Yield: 64%, pf: 75.7 - 79.8°C. IR (pKBr): 2955, 2900 (t CH al) / 1638 (t C=O, t C=N)

/ 1538. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3.9 (2, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) / 1.8 – 2.1 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Example 4

##### *N-Isonipecotic Ethoxycarbonyl Acid*

50 g (0.4716 mol) of sodium carbonate are added to a solution of 50 g (0.3875 mol) of isonipecotic acid in 500 ml of water. Then a solution of 63 g (0.5806 mol) of ethyl chloroformate is added with agitation into 600 ml of toluene and the mixture is agitated vigorously for 20 hours. It is left to sit. The phases are separated. The inorganic phase acidulates with HCl (c) and is extracted with Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. The resulting organic phase is dried with magnesium sulfate and is filtered. The solvent is eliminated by evaporation and the oily residue is vacuum dried at 90°C. After cooling, the product crystallizes over the course of several days. 76.5 g are obtained; Yield: 97%. IR (evap. film): 2700 – 3500 (t OH acid) / 1728 (t C = O acid) / 1675 (t C = O carbamate) / 1434. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 11.3 (s, 1H, OH) / 4.1 (s, 4H, CH<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub> piper.) / 2.2 – 3.2 (sc, 3H, piper / 1.5 – 2.1 (sc, 4H, piper.) / 1.3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Example 5

##### *Ne-Isonipecotic Ethoxycarbonyl Acid Chloride*

A solution of 75.6 g of N – isonipecotic ethoxycarbonyl acid in 315 ml of thionyl chloride is agitated for one hour at ambient temperature. The thionyl chloride is distilled at atmospheric pressure and then the residue at 129°C / 4 mm Hg. 65.1 of product are obtained; Yield: 78.8%. IR (film): 2955, 2855 (t, CH al) / 1788 (t C = O COCl) / 1694 (C = O carbamate) / 1433 / 1222 / 950 / 755.

#### Example 6

##### *4 – (2, 4 – difluorobenzoyl) – 1 – Piperidine Ethoxycarbonyl*

A mixture of 20.6 g (0.0938 mol) of N chloride - isonipecotic ethoxycarbonyl acid, 77 ml (0.7855 mol) of 1, 3 – difluorobenzene and 25 g (0.1873 mol) of aluminum trichloride is refluxed for 2 hours. It is left to cool. The reaction crude is poured into a mixture of 40 g of ice and 60 ml of water. It is extracted with three portions of 50 ml of Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. The organic phase is dried with magnesium sulfate and rotovapored. The residue is vacuum distilled (eg: 189°C / 4 mmHg). 18.9 g are obtained; Yield: 67.8%. IR (film): 3066 (t CH ar) / 2944, 2855 (t CH al) / 1694 (t C = O ketone and carbamate) / 1605, 1427 (t C – C ar) / 1222 / 968. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7.9 (sc, 1H, ar) / 6.9 (sc, 2H, ar) / 4.20 (sc, 2H, piper.) / 4.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O) / 3.25 (sc, 1H, CHCO) / 2.9 (sc, 2H, piper.) / 1.9 (sc, 2H, piper.) / 1.65 (sc, 2H, piper.) / 1.25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Example 7

##### *4 – (2 – 4 – difluorobenzoyl) piperidine chlorohydrate*

A mixture of 23 g (0.0774 mol) of 4 – (2, 4 – difluorobenzoyl) – 1 – ethoxycarbonyl piperidine and 245 ml of concentrated hydrochloric acid is heated, with agitation, at 100°C for 10 hours. Afterwards, the reaction crude is left to cool and flushed with 3 portions of 50 ml of methylene chloride. The aqueous phase is concentrated by vacuum heating, 200 ml of isopropanol are added and it is concentrated again. Another 200 ml of isopropanol are added and it is concentrated a third time. Finally, 200 ml of isopropanol are added and it is agitated until a precipitate forms. The solid is collected by filtration. Thus 19.4 g of 4 – (2, 4 – difluorobenzoyl piperidine chlorohydrate are obtained; Yield: 96%. pf = 216 – 220°C. IR (pKBr): 2922, 2811, 2711, 2488 (t, N – H chlorohydrate) / 1688 (t C = O) / 1605, 1494 (t C = C ar). HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 10.0 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>) / 7.7 – 8.0 (sc, 1H, ar) / 6.6 – 7.1 (sc, 2H, ar) / 2.7 – 4.0 (sc, 5H, piper.) / 1.6 – 2.2 (sc, 4H, piper.)

#### Example 8

##### *3 – [2 – [4 – (2, 4 – difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyride [1, 2 – a]pyrimidine – 4 – one dichlorohydrate*

A mixture of 29.2 g (0.1116 mol) of 4 – (2, 4 – difluorobenzoyl) piperidine chlorohydrate, 25.3 g (0.1117 mol) of 3 – (2 – chloroethyl) – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyride – [1, 2 – a]pyrimidine – 4 – one, 500 ml of acetonitrile, 19.6 g (0.2333 mol) of sodium bicarbonate and 0.25 g (0.0015 mol) of IK is reflux heated for 10 hours. After the reaction is complete, 200 ml of water are added and it is agitated for 30 minutes. The mixture is extracted with 200 ml of methylene chloride. The organic phase (upper) is separated and dried with anhydrous magnesium sulfate. Then it is saturated with HCl (g) with outer cooling (ice bath). The solid formed is filtered and dried. 34.4 g are obtained of 3 – [2 – [4 – (2, 4 – difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyride [1, 2 – a]pyrimidine – 4 – one dichlorohydrate.; Yield: 63.1%. pf > 270°C. IR (pKBr) 3377, 2944, 2511 (t NH chlorohydrate) / 1683 (t C = O) / 1605 (t C = C ar). HRMN (D<sub>2</sub>O, 200 MHz): 7.85 – 8.0 (sc, 1H, ar) / 7.05 – 7.2 (sc, 2H, ar), 4.0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.85 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.65 (sc, 1H, CH) / 3.2 – 3.35 (sc, 4H, piper.) / 3.2 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.9 – 3.1 (sc, 2H, piper.) / 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) / 2.2 – 2.4 (sc, 2H, piper.) / 1.8 – 2.1 (sc, 6, piper.).

Quantitative elemental analysis for

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (PM = 488.40):

% calculated:

C – 56.56 H – 5.98 Cl – 14.52 F – 7.78 N – 8.60

% actual:

C – 56.49 H – 6.10 Cl = 14.48 F – 8.02 N – 8.52

#### Example 9

3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one) 9.

A solution of 7.0 g (0.0143 mol) of 3 - [2 - [4 - (2,4 difluorobenzoyl) - piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one dichlorohydrate is mixed in 70 ml of pyridine with another of 5.4 g (0.0777 mol) of hydroxylamine hydrochloride in 100 ml of ethanol. 1.6 g (0.0286 mol) of potassium hydroxide are added to the resulting solution and it then refluxes for 10 hours. It is brought to dryness by low pressure distillation. The residue is broken down in 100 ml of H<sub>2</sub>O and 100 ml of Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. The organic phase is flushed with water (2 x 50 ml). It is dried with anhydrous magnesium sulfate and brought to dryness. The residue recrystallizes as ethyl acetate. 4.7 g of 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one are obtained; Yield 76.2%. pf: 172 - 180°C. IR (pKBr): 2944, 2800 (t CH al) / 1650 (t C = O and t C = N) / 1538 / 966. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 NMz): 10.8 (sc, 1H, N - OH) / 7.2 (sc, 1H, ar) / 6.9 (sc, 2H, ar) / 3.9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.1 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.7 (sc, H, piper.) / 2.45 (sc, 3H, piper.) / 2.2 (c, 3H, CH<sub>3</sub>) / 1.7 - 2.1 (sc, 10H, piper.)

Quantitative elemental analysis for

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 430.50):

% calculated: C - 64.17 H - 6.56 F - 8.83 N - 13.01

% actual: C - 64.32 H - 6.42 F - 8.71 N - 13.12

#### Example 10:

3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole- 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one 1.

0.01089 g (0.2352 mol) of 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one are added to a suspension of 40 mg (0.9166 mol) of sodium hydride at 55% in oil in 2 ml of THF, and the mixture refluxes for an hour. 5 ml of water are added and it is extracted with 2 portions of 10 ml of methylene chloride. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulfate and the solvent is eliminated by low pressure distillation. 88 mg of 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole- 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one are obtained. Yield: 84.7%. pf: 170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar) / 2944, 2800 (t CH al) / 1650 (t C = O and t C = N) / 1527 / 1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7.70 - 7.77 (d x d, 1H, ar)

/ 7.21 - 7.28 (d x d, 1H, ar) / 7.0 - 7.1 (d x d x d, 1H, ar) / 3.9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.0 - 3.3 (sc, 3H, piper.) / 2.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.75 (sc, 2H, piper.) / 2.55 (sc, 2H, piper.) / 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) / 2.1 (sc, 4H, piper.) / 1.9 (sc, 6H, piper.).

Quantitative elemental analysis for

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410.49):

% calculated: C - 67.30 H - 6.63 F - 4.63 N - 13.65

% actual: C - 67.16 H - 6.70 F - 4.57 N - 13.72

#### Example 11

3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole- 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one 1.

1 g (0.0023 mol) of 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one are added to a solution of 1 g of KOH in 10 ml of water. The mixture refluxes for an hour. It is left to cool and extracted with two portions of 10 ml of methylene chloride. The organic phase dries and the solvent is eliminated at low pressure. 0.75 g of 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 - benzisoxazole- 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one are obtained; Yield: 78.7%. pf = 170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar) / 2944, 2800 (t CH al) / 1650 (t C = O and t C = N) 1527 / 1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7.70 - 7.77 (d x d, 1H, ar) / 7.21 - 7.28 (d x d, 1H, ar) / 7.0 - 7.1 (d x d x d, 1H, ar) / 3.9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 3.0 - 3.3 (sc, 3H, piper.) / 2.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) / 2.75 (sc, 2H, piper.) / 2.25 (sc, 2H, piper.) / 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) / 2.1 (sc, 4H, piper.) / 1.9 (sc, 6H, piper.).

Quantitative elemental analysis for

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410.49):

% calculated: C - 67.30 H - 6.63 F - 4.63 N - 13.65

% actual: C - 67.42 H - 6.59 F - 4.68 N - 13.60

## CLAIMS

1. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, consisting of making a compound with the formula  $Z - CH_2 - CH_2 - L$ , where Z is the radical 2 - methyl - 4 - oxo - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 3 - ile and L a key group such as halogen or an alkyl or arylsulfonyl, react with the 4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine, to produce 3 - [2 - [4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) - 1 - piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, that, through a reaction with hydroxylamine hydrochloride produces the corresponding oxime 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - (2, 4 - a) pyrimidine - 4 - one, which is cyclized, under basic conditions, to 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxasole - 3 - ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one.

2. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, as in Claim 1, characterized in that the 3 - [2 - [4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one is obtained by making a compound with the formula  $Z - CH_2 - CH_2 - L$ , where Z and L have the aforementioned meanings, react with 4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine in an inert solvent such as methylene chloride, acetonitrile, N - methyl pyrrolidone or N, N - dimethylformamide, preferably acetonitrile, in the presence of a base to be chosen from a carbonate, bicarbonate or alkaline hydroxide, preferably sodium bicarbonate as well as potassium iodide, if L = Cl.

3. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] one, according to Claims 1 and 2, characterized in that the reaction between the compound with the formula  $Z - CH_2 - CH_2 - L$ , where Z and L have the aforementioned meanings, and 4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine, takes place at a temperature of between 20 and 100°C, preferably the reaction medium reflux temperature, when the solvent chosen is of a low boiling point, as happens in the case of methylene chloride or acetonitrile, and preferably between 50 and 80°C, when the solvent is of a high boiling point, as is the case with N - methyl pyrrolidone or N, N - dimethylformamide.

4. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, according to Claim 1, characterized in that the reaction between the 3 - [2 - [4 - (2, 4 - difluorobenzoyl) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one and the hydroxylamine hydrochloride takes place in an inert polar solvent such as a low molecular weight alcohol, preferably ethanol, and in the presence of an organic base, such as a tertiary or heterocyclic amine, preferably pyridine, or an inorganic base such as a carbonate or alkaline hydroxide, preferably potassium hydroxide or a mixture of both, preferably a mixture of pyridine and potassium hydroxide and at the reflux temperature of the mixture.

5. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, according to Claim 1, characterized because the cyclizing of 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one takes place in a protic inert solvent, preferably water, in which case the reaction takes place in the presence of a base to be chosen from among a carbonate or an alkaline hydroxide, preferably sodium or potassium hydroxide, or an aprotic inert solvent, in which case the base is chosen from a hydride or an alkaline alcocide, preferably sodium hydride.

6. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1, 2 benzisoxasole- 3- ile) piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one, according to Claim 1, characterized because the cyclizing of 3 - [2 - [4 - [1 - (2, 4 - difluorophenyl) - 1 - (hydroximine) methyl] piperidine] ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a]pyrimidine - 4 - one takes place at a temperature of between 50 and 150°C, preferably the reaction mixture reflux temperature.

[seal] SPANISH PATENT AND TRADEMARK  
OFFICE

SPAIN

11. Publication number: ES 2 050 069

21. Application number: 9201424

22. Application filing date: 7-10-92

32. Priority date:

## REPORT ON THE STATE OF THE ART

51. Int. Cl.<sup>5</sup> C07D 471/04, // A61K 31/505, C07D 261/20, (C07D 471/04, 239:00, 221:00)

## RELEVANT DOCUMENTS

Category	Cited documents	Claims affected
Y	ES-A-8705881 (Janssen Pharmaceutica) (The entire document)	1-6
Y	EP-A-368388 (Janssen Pharmaceutica) (The entire document)	1-6
Y	EP-A-453042 (Janssen Pharmaceutica) (The entire document)	1-6
A	EP-A-110435 (Janssen Pharmaceutica)	1-6
<b>Category of cited documents</b> X = of particular relevance Y = of particular relevance combined with another / others from same category A = reflects state of the art  O = refers to unwritten disclosure P = published between the priority date and the application filing date E = prior document, but published after application filing date		
This report was made: X for all claims                      for claims numbered:		
Report date: 3-23-94	Examiner: P. Fernández Fernández	Page: 1/1



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 050 069

⑫ Número de solicitud: 9201424

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 471/04, //A61K 31/505

C07D 261/20, (C07D 471/04

C07D 239/00, C07D 221/00)

⑭

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 10.07.92

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 01.05.94

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 01.05.94

⑱ Solicitante/es: Vita-Invest, S.A.  
C. Fontsaeta, 12-14  
Sant Joan Despí, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: Marquillas Olondriz, Francisco;  
Bosch Rovira, Anna;  
Dalmases Barjoan, Pere y  
Caldero Ges, José María

⑳ Agente: Ponti Grau, Ignacio

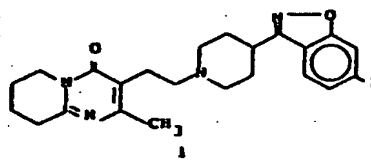
㉑ Título: Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona.

㉒ Resumen:

Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidi - no] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - a] pirimidin - 4 - ona.

El procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - L, donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - alpirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzoyl) piperidina, para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoyl) piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - a] pirimidin - 4 - ona, que por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino) metil] piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - alpirimidin - 4 - ona, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidino] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - a] pirimidin - 4 - ona. Se obtiene el compuesto 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahydro - 4H - pirido [1,2 - a] pirimidin - 4 - ona, de fórmula I.

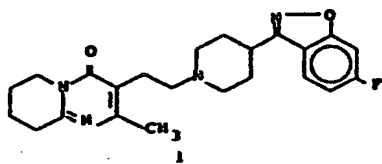
Dicho compuesto tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antisicóticas.





## DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidinoetil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona de fórmula 1.

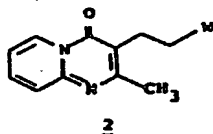


compuesto que tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antisicóticas.

## Antecedentes de la invención

En la literatura química se encuentra descritos procesos similares al primer paso de dicho procedimiento.

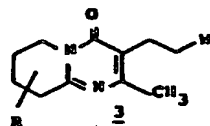
La patente ES 500814 describe la reacción entre 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - onas de fórmula 2, donde W es un grupo saliente, con 4 - benzilpiperidinas, así como con sus correspondientes oximas.



La patente ES 553419 describe la reacción de dichos compuestos de fórmula 2, donde W es un grupo saliente, con 3 - (4 - piperidil) - 1,2 - benzisoxazoles.

Fujita y col. (Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 1977, 29, 75 - 98, obtienen diversos derivados 2 con W = piperidino, morfolino y 1 - piperazinilos por reacción entre compuestos 2 con W = Cl, Br, OTs y las correspondientes piperidina, morfolina y piperazinas, respectivamente.

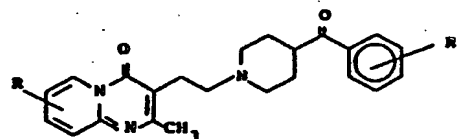
Dichos autores describen también la reacción de compuestos de fórmula 3, donde R = H y W = Cl con el mismo tipo de aminas mencionadas en el caso anterior para obtener compuestos 3 con W = piperidino, morfolino y 1 - piperazinilos.



En las patentes EP 453042 y EP 368388 se menciona la alquilación de oximas de 4 - benzilpiperidinas, así como de sus correspondientes 3 - (4 - piperidil) - 1,2 - benzisoxazoles, con

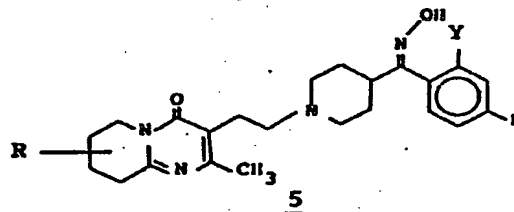
compuestos de estructura 3, donde W es un grupo saliente y R es un sustituyente distinto de hidrógeno.

Respecto al segundo paso del procedimiento objeto de la presente invención, en la patente ES 500814 se describe la reacción entre compuestos de estructura 4 e hidrocloreuro de hidroxilamina para dar las correspondientes oximas, pero



no se halla descrita para sus 6,7,8,9 - tetrahidro derivados correspondientes.

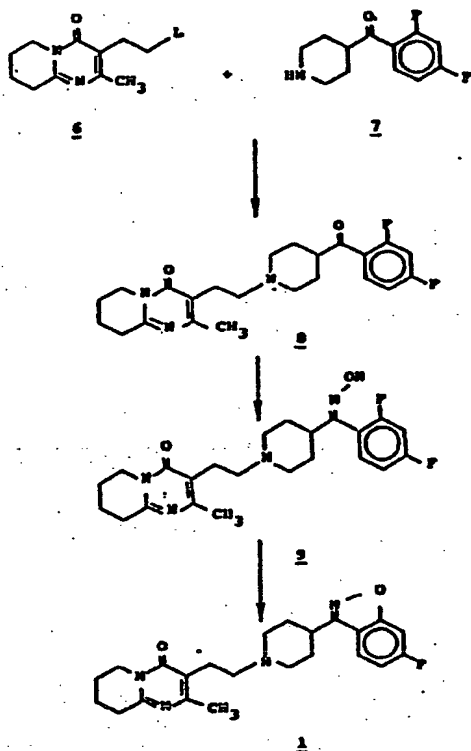
Finalmente, en las patentes EP 453042 y EP 368388 está descrita la etapa de ciclación de oximas a benzisoxazoles sobre compuestos de estructura 5, pero con R distinto de hidrógeno.



## Descripción de la invención

El procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 1, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - L 6, donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina 7 para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 8, que por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 9, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirodo[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 1.

El procedimiento sintético se puede esquematizar del siguiente modo:



La N - alquilación de 4 - (2,4 - difluorobenzoil) piperidina 7 con las 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - onas 8 se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, N - metilpiperidona o N,N - dimetilformamida en presencia de una base tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino y a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, preferentemente entre 70 y 90°C. Adicionalmente, se introduce yoduro potásico en el medio de reacción cuando L = Cl.

La oximación del compuesto obtenido 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 8 se lleva a cabo por reacción con hidroccloruro de hidroxilamina según los procedimientos clásicos (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry". J. March. 2ª Edición Pág. 825). Se utiliza preferentemente etanol como disolvente y un hidróxido alcalino tal como hidróxido potásico, una amina tal como piridina o una mezcla de ambos, como catalizador de la reacción, llevándose a cabo ésta a la temperatura de ebullición de la mezcla.

Finalmente, la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 9 a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

1 se realiza en un disolvente inerte y en presencia de una base apropiada como por ejemplo agua y un hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o bien tetrahidrofurano o dioxano y un hidruro o alcóxido alcalino. Se utiliza preferentemente agua e hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 50 y 120°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación los ejemplos prácticos:

#### Ejemplo 1

3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

Una mezcla de 18,8 g (0,2 mol) de 2 - aminopiridina, 38,4 g (0,3 mol) de acetilbutirolactona y 8 g de ácido polifosfórico se calienta, con agitación, a 160°C durante 10 horas. Se deja enfriar a 80°C y se añaden 200 mL de agua. Se agita a dicha temperatura hasta la total disolución del crudo de reacción. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se neutraliza con hidróxido sódico al 40%. La disolución acuosa obtenida se extrae en continuo con 250 mL de cloruro de metileno. El cloruro de metileno se concentra a mitad de volumen y se enfría a - 10°C. Precipita un sólido que se separa por filtración. Se obtienen 14,2 g; Rdto.: 34,8%, pf = 165,8 - 167,6°C. IR (pKBr): 3241 (t OH)/3081 (t CH ar)/2942, 2856 (t CH al)/1669 (t C = O)/1637 (t C = N)/1472/1044/777. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz): 8,8 - 8,9 (sc, 1H, ar)/7,8 - 7,9 (sc, 1H, ar)/7,5 - 7,6 (sc, 1H, ar)/7,2 - 7,3 (sc, 1H, ar)/4,7 (t, 1H, OH)/3,5 - 3,6 (d x t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)/2,5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)/2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 2

3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

5 g (0,0245 mol) de 3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona se disuelven en una mezcla de 25 mL de agua y 35 mL de etanol. Se añaden 1,3 g de Pd/c al 5% (50% humedad) y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica. Tras 5 horas de reacción (absorbe unos 1200 mL de H<sub>2</sub>) se filtra el catalizador a través de decalite. Se elimina el disolvente a vacío. El residuo se tritura por agitación en éter isopropílico. Se filtra y se seca al aire. Se obtienen 3,5 g; Rdto.: 68,7%, pf = 132,3 - 134,8°C. IR (pKBr): 3252 (t OH)/2942, 2867 (t CH al)/1648 (t C = O, t C = N)/1525/1044. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz): 3,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,55 (sc, 1H, OH)/3,45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,6 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,7 - 1,9 (sc, 4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 3

3 - (2 - cloroetil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 6 (L = Cl).

A una disolución de 2 g (0,0096 mol) de 3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona en 10 mL de cloruro de metileno, se le añaden 2,3 g (0,0193 mol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se concentra por destilación a vacío y el residuo se fracciona en carbonato sódico al 10% en agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico, se filtra y lleva a sequedad. El residuo sólido se tritura en heptano, se filtra y se ca al aire. Se obtienen 1,4 g de producto; Rdto.: 64%. pf.: 75,7 - 79,8°C. IR (pKBr): 2955, 2900 (t CH al)/1638 (t C = O, t C = N)/1538. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,8 - 2,1 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 4

##### Ácido N - etoxicarbonilisonipeecótico

A una disolución de 50 g (0,3875 mol) de ácido isonipecótico en 500 mL de agua se añaden 50 g (0,4716 mol) de carbonato sódico. A continuación se añaden con agitación una disolución de 63 g (0,5806 mol) de cloroformiato de etilo en 600 mL de tolueno y la mezcla se agita vigorosamente durante 20 horas. Se deja reposar. Se separan las fases. La fase inorgánica se acidula con HCl (c) y se extrae con Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica resultante se seca con sulfato magnésico y se filtra. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo aceitoso se seca a vacío a 90°C. Tras enfriamiento, el producto cristaliza en el transcurso de varios días. Se obtienen 75,6 g; Rdto.: 97%. IR (film.evap.): 2700 - 3500 (t OH ácido)/1728 (t C = O ácido)/1675 (t C = O carbamato)/1434. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 11,3 (s, 1H, OH)/4,1 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub> piper.)/2,2 - 3,2 (sc, 3H, piper.)/1,5 - 2,1 (sc, 4H, piper.)/1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 5

##### Cloruro del ácido N - etoxicarbonilisonipeecótico

Una disolución de 75,6 g de ácido N - etoxicarbonilisonipeecótico en 315 mL de cloruro de tionilo se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se destila el cloruro de tionilo a presión atmosférica y a continuación el residuo a 129°C/4 mmHg. Se obtienen 65,1 de producto; Rdto.: 78,8%. IR (film): 2955, 2855 (t, CH al)/1788 (t C = O COCl)/1694 (t C = O carbamato)/1433/1222/950/755.

#### Ejemplo 6

##### 4 - (2,4 - difluorobenzil) - 1 - etoxicarbonilpiperidina

Una mezcla de 20,6 g (0,0938 mol) de cloruro de ácido N - etoxicarbonil isonipecótico, 77 mL (0,7855 mol) de 1,3 - difluorobenceno y 25 g (0,1873 mol) de tricloruro de aluminio se refluxe durante 2 horas. Se deja enfriar. El crudo de reacción se vierte sobre una mezcla de 40 g de hielo y 60 mL de agua. Se extrae con tres porciones de 50 mL de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico y se rotavapora. El residuo se destila a vacío (pe: 189°C/4 mmHg). Se obtienen 18,9 g; Rdto.: 67,8%. IR (film): 3066 (t CH ar)/2944, 2855 (t CH al)/1694 (t C = O cetona y carbamato)/1605, 1427 (t C = C ar)/1222/968. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,9 (sc, 1H, ar)/6,9 (sc, 2H, ar)/4,20 (sc, 2H, piper.)/4,15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O)/3,25 (sc, 1H, CHCO)/2,9 (sc, 2H, piper.)/1,9 (sc, 2H, piper.)/1,65 (sc, 2H, piper.)/1,25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 7

##### Diclorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina

Una mezcla de 23 g (0,0774 mol) de 4 - (2,4 - difluorobenzil) - 1 - etoxicarbonilpiperidina y 245 mL de ácido clorhídrico concentrado se calienta, con agitación, a 100°C durante 10 horas. Transcurrido dicho tiempo, el crudo de reacción se deja enfriar y se lava con 3 porciones de 50 mL de cloruro de metileno. La fase acuosa se concentra por calefacción a vacío, se añaden 200 mL de isopropanol y se concentra de nuevo. Se añaden 200 mL más de isopropanol y se concentra una tercera vez. Finalmente se añaden 200 mL de isopropanol y se agita hasta la formación de un precipitado. El sólido se recoge por filtración. Se obtienen así 19,4 g de clorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina; Rdto.: 96%. pf = 216 - 220°C. IR (pKBr): 2922, 2811, 2711, 2488 (t, N - H clorhidrato)/1688 (t C = O)/1605, 1494 (t C = C ar). HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 10,0 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>)/7,7 - 8,0 (sc, 1H, ar)/6,6 - 7,1 (sc, 2H, ar)/2,7 - 4,0 (sc, 5H, piper.)/1,6 - 2,2 (sc, 4H, piper.).

#### Ejemplo 8

##### Diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

Una mezcla de 29,2 g (0,1116 mol) de clorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina, 25,3 g (0,1117 mol) de 3 - (2 - cloroetil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirilo - [1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, 500 mL de acetonitrilo, 19,6 g (0,2333 mol) de bicarbonato sódico y 0,25 g (0,0015 mol) de IK se calienta a reflujo durante 10 horas. Finalizada la reacción, se añaden 200 mL de agua y se agita 30 min. La mezcla se extrae con 200 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica (superior) se separa y seca con sulfato magnésico anhidro. Se satura entonces con HCl (g) con enfriamiento externo (baño de hielo). El sólido formado se filtra y seca. Se obtienen 34,4 g de diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona; Rdto.: 63,1%. pf > 270°C. IR (pKBr) 3377, 2944, 2511 (t NH clorhidrato)/1683 (t C = O)/1605 (t C = C ar). HRMN (D<sub>2</sub>O, 200 MHz): 7,85 - 8,0 (sc, 1H, ar)/7,05 - 7,2 (sc, 2H, ar)/4,0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,85 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,65 (sc, 1H, CH)/3,2 - 3,35 (sc, 4H, piper.)/3,2 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,9 - 3,1 (sc, 2H, piper.)/2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,2 - 2,4 (sc, 2H, piper.)/1,8 - 2,1 (sc, 6, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (PM = 488,40):

#### % Calculado:

C - 56,56 H - 5,98 Cl - 14,52 F - 7,78 N - 8,60

#### % Hallado:

C - 56,49 H - 6,10 Cl - 14,48 F - 8,02 N - 8,52

#### Ejemplo 9

##### 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidro - zimino)metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

Se mezcla una disolución de 7,0 g (0,0143 mol) de diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil) - piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetra -

hidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 70 mL de piridina con otra de 5,4 g (0,0777 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 mL de etanol. A la disolución resultante se añaden 1,6 g (0,0286 mol) de hidróxido potásico y a continuación se refluje durante 10 horas. Se lleva a sequedad por destilación a presión reducida. El residuo se fracciona en 100 mL de H<sub>2</sub>O y 100 mL de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 mL). Se seca con sulfato magnético anhidro y se lleva a sequedad. El residuo se recrystaliza de acetato de etilo. Se obtienen 4,7 g de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 76,2%. pf: 172-182°C. IR (pKBr): 2944, 2800 (t CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1538/966. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 NMz): 10,8 (sc, 1H, N-OH)/7,2 (sc, 1H, ar)/8,9 (sc, 2H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,1 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,7 (sc, 2H, piper.)/2,45 (sc, 3H, piper.)/2,2 (sc, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,7-2,1 (sc, 10H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 430,50):

% Calculado: C-64,17 H-6,56 F-8,83 N-13,01

% Hallado: C-64,32 H-6,42 F-8,71 N-13,12

#### Ejemplo 10

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 1.

A una suspensión de 40 mg (0,9166 mol) de hidruro sódico al 55% en aceite en 2 mL de THF se añaden 0,1089 g (0,2532 mol) de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y la mezcla se refluje durante una hora. Se añaden 5 mL de agua y se extrae con 2 porciones de 10 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato magnético anhidro y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. Se obtiene 88 mg de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-

[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 84,7%. pf: 170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar)/2944, 2800 (t, CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1527/1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7,70-7,77 (d x d, 1H, ar)/7,21-7,28 (d x d, 1H, ar)/7,0-7,1 (d x d x d, 1H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0-3,3 (sc, 3H, piper.)/2,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,75 (sc, 2H, piper.)/2,55 (sc, 2H, piper.)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,1 (sc, 4H, piper.)/1,9 (sc, 6H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410,49):

% Calculado: C-67,30 H-6,63 F-4,63 N-13,65

% Hallado: C-67,16 H-6,70 F-4,57 N-13,72

#### Ejemplo 11

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 1.

1 g (0,0023 mol) de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se adiciona sobre una disolución de 1 g de KOH en 10 mL de agua. La mezcla se refluje durante una hora. Se deja enfriar y se extrae con dos porciones de 10 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina a presión reducida. Se obtienen 0,75 g de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 78,7%. pf=170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar)/2944, 2800 (t CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1527/1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7,70-7,77 (d x d, 1H, ar)/7,21-7,28 (d x d, 1H, ar)/7,0-7,1 (d x d x d, 1H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0-3,3 (sc, 3H, piper.)/2,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,75 (sc, 2H, piper.)/2,25 (sc, 2H, piper.)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,1 (sc, 4H, piper.)/1,9 (sc, 6H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410,49):

% Calculado: C-67,30 H-6,63 D-4,63 N-13,65

% Hallado: C-67,42 H-6,59 D-4,68 N-13,60

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $Z - CH_2CH_2 - L$ , donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil) - 1 - piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, que por reacción con hidrocloreto de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino) metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona.

2. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la obtención de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $Z - CH_2 - CH_2 - L$ , donde Z y L tienen el significado anteriormente descrito, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, N - metilpirrolidona o N,N - dimetilformamida, de preferencia acetonitrilo, en presencia de una base de elección entre un carbonato, bicarbonato o hidróxido alcalino de preferencia bicarbonato sódico y adicionalmente de ioduro potásico en caso de que  $L = Cl$ .

3. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]ona, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción entre el compuesto de fórmula  $Z - CH_2CH_2 - L$ , donde Z y L tienen el significado anteriormente descrito, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina, se efectúa a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, cuando el disolvente elegido es

de bajo punto de ebullición tal como ocurre en el caso del cloruro de metileno o acetonitrilo, y preferentemente entre 50 y 80°C, cuando el disolvente es de alto punto de ebullición como en el caso de la N - metilpirrolidona o N,N - dimetilformamida.

4. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona y el clorhidrato de hidroxilamina se lleva a cabo en un disolvente polar inerte tal como un alcohol de bajo peso molecular, de preferencia etanol, y en presencia de una base orgánica, tal como una amina terciaria o heterocíclica, de preferencia piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato o hidróxido alcalino, de preferencia hidróxido potásico o bien una mezcla de ambas, de preferencia una mezcla de piridina e hidróxido potásico y a la temperatura de reflujo de la mezcla.

5. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] - pirimidin - 4 - ona se lleva a cabo en un disolvente inerte prótico, de preferencia agua, en cuyo caso la reacción se efectúa en presencia de una base de elección entre un carbonato o un hidróxido alcalino, de preferencia hidróxido sódico o potásico, o bien en un disolvente inerte aprótico, en cuyo caso la base se elige entre un hidruro o un alcóxido alcalino, de preferencia hidruro sódico.

6. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] - pirimidin - 4 - ona se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 050 069

⑫ N.º solicitud: 9201424

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.92

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 471/04 // A61K 31/505, C07D 261/20, (C07D 471/04, 239:00, 221:00)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ES-A-8705881 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
Y	EP-A-368388 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
Y	EP-A-453042 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
A	EP-A-110435 (JANSSEN PHARMACEUTICA)	1-6

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
23.03.94

Examinador  
P. Fernández Fernández

Página  
1/1